

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-236820

① Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ④ 公開 昭和61年(1986)10月22日  
 C 08 G 63/06 6537-4J  
 // A 01 N 25/10 7215-4H  
 A 61 K 9/00  
 47/00 6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑨ 発明の名称 低分子量グリコール酸-乳酸共重合体

⑪ 特 願 昭60-79839

⑫ 出 願 昭60(1985)4月15日

⑦ 発 明 者 玄 丞 然 宇治市小倉町天王24番8号  
 ⑧ 発 明 者 筏 義 人 宇治市五ヶ庄広岡谷2番地182  
 ⑬ 出 願 人 株式会社 バイオマテ 大阪市天王寺区玉造元町2番11号  
 リアル・ユニバース

BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

## 1. 発明の名称

低分子量グリコール酸-乳酸共重合体

## 2. 特許請求の範囲

1. グリコール酸と乳酸との混合物を無触媒下で加熱、減圧することにより脱水重合させて得られる分子量4,000~20,000の範囲にある低分子量グリコール酸-乳酸共重合体およびその製造方法

## 3. 発明の詳細な説明

【工業上の利用分野】

本発明は、医薬や農薬の製剤を最大限に高めるとともにその副作用を軽減するための医薬や

農薬のは吸収性阻体として、あるいは医療用材料などとして有用な低分子量グリコール酸-乳酸共重合体およびその製造方法に関する。

【従来の技術】

グリコール酸および乳酸は自然界に広く分布し、動植物に対して無害である。その重合体は一般に、それぞれグリコール酸、乳酸の環状二量体であるグリコリドおよびラクチドの同量重合によって合成されている。これらのポリグリコリドとポリラクチドあるいは共重合体(グリコリド-ラクチド共重合体)は水の存在下で加水分解を受け、また生体内でも非酵素的に加水分解を受ける。その分解産物は正常な代謝経路に入り、体外に排泄されてしまう。従って、これらの重合体は生体内分解吸収性の合成材料であるため、医用材料として注目されている。

現在までに、これらの重合体が臨床応用されているのは吸収性縫合糸のみであるが、研究段階としては既述の徐放性阻体あるいは、骨プレートや血管防止材などとしての外科用吸収性材料がある。

外科用吸収性材料には優れた機械的性質が要求される場合が多いが、医薬の徐放性担体としては機械的特性よりもむしろ加水分解特性が重要となる。

加水分解特性を制御する方法には、材料の分子量、結晶性あるいは組成などを変える方法、例えば、グリコリド-ラクチド共重合体のグリコリドとラクチドの組成比を適当に変える方法がある。ポリグリコリドは高結晶性であるため、低分子量でも有機溶媒に対する溶解性が悪く、トリフロロ酢酸やヘキサフロロイソプロパノールなどの特殊な溶媒にしか溶解しない。従ってそれを用いる徐放性薬剤等の製造には大きな制限が生じる。ポリラクチドの場合、光学活性なL-体は結晶性であり、光学非活性な、D-L-体は非晶性である。いずれの場合もそれらを溶解する有機溶媒にはクロロホルム、トルエン、アセトンなど多量が存在する。従って、徐放性薬剤等の製造には適している。ところが、低分子量体においても分解速度は低く、比較的遅やかな医薬の放出が望まれる場合

は問題がある。それに反し、共重合体の場合は分子量と組成を変えることによって溶解性も、分解性も大幅に制御することが可能となる。

これまで共重合体としては、グリコリドとラクチドの共重合体が知られており、その製造方法には、特開昭48-48717および特開昭53-145899がある。これらの特許は、グリコリドとラクチドの関連重合によりグリコリド-ラクチド共重合体を得るものである。この関連重合による共重合体の製造法は、分子量2万以上の高分子量の共重合体を得るには非常に優れた方法であるが、重合にはオクチル酸スズとかトリフロロアンチモン等の関連重合触媒が必要でありその結果として、得られた共重合体の中には触媒が存在する。この除去は、溶解-沈澱精製法によってもきわめて困難である。さらに、分子量2万以下の低分子量共重合体を得ようとしても、グリコリドとラクチドの共重合反応比が大きく異なるので、(グリコリドの反応性比 $r_1=2.8$ に対してラクチドの反応性比 $r_2=0.2$ 、D.K.GILDING AND A.M.REED、

POLYMER 20,1459,1979)、短時間の重合では仕込み組成に対する得られた共重合体の組成が大きく異なる。さらに、短時間の重合では重合収率がきわめて低くて不経済であるのみでなく、分子量2万以下の低分子量の共重合体は非常に得にくい。

これらに対して、米国特許第2,363,511号(1944年11月14日)(改良グリコリド樹脂)では乳酸とグリコール酸との混合物の脱水反応による樹脂の製造法について提示されているが、反応時間が短かい上に減圧度が15 mm Hgまでであるため、詳細な記述はないが、分子量が4000までの低分子量共重合体しか得られない。

#### 【発明が解決しようとする問題点】

上述したように、生体内分解吸収性高分子材料を薬剤徐放性担体などの医用材料として用いるために、限量であっても生体にとって有害である有機金属触媒を全く含有せず、また、従来、グリコリド-ラクチド共重合体では得られなかった2万以下の低分子量共重合体を提供することにある。

この低分子量性のために、材料の柔軟性および溶解性が改善され、生体内分解性も高くなる。

#### 【問題点を解決するための手段および作用】

本発明者等は、以上のような背景により従来までの材料の問題点を克服すべく鋭意検討した結果、反応条件を適定すれば触媒を全く用いずにグリコール酸と乳酸の混合物を直接脱水縮合させるだけで、分子量が4,000~20,000のグリコール酸-乳酸共重合体を得られることを見だし、本発明に到達したものである。

すなわち、本発明は、分子量が4,000~20,000、分子末端が水酸基とカルボキシル基であり、その共重合体中のグリコール酸と乳酸組成比がグリコール酸1~99重量部と乳酸99~1重量部であるようなグリコール酸-乳酸共重合体組成物とその製造法に関する。

本発明において出発モノマーとして使用されるグリコール酸は市販の70%水溶液のもので十分である。また、乳酸には市販の90%L-乳酸、D-乳酸あるいはD、L-乳酸などが用いられる。

これらは、乳酸のエステルとか塩からも得ることができる。

グリコール酸-乳酸共重合体合成のための縮合反応は、所定の割合で混合したグリコール酸と乳酸を攪拌しながら窒素とかアルゴンのような不活性ガス雰囲気中、いかなる触媒も添加せずに連続的あるいは段階的に加熱して行う。それと同時に、その重合容器内の圧力を連続的あるいは段階的に降下させて縮合水を留出させる。最終的に容器温度を220~260℃、圧力を10 mmHg以下の条件下に保って重合反応を完結させる。分子量が4,000以下の共重合体を得る場合には縮合温度が220℃以下、圧力が10 mmHgより高くてもよい。一方、最終の縮合温度が260℃を越えると、生成する共重合体は暗褐色を呈するばかりでなく、解重合が優勢となって、2量体のグリコリドとかラクチドも留出してくる。

本発明の製造方法によれば、分子量が4,000~20,000の範囲で種種の組成をもつ共重合体が容易に得られる。この範囲の分子量をもつ

共重合体のガラス転移温度は10~45℃である。従ってそれらが生体内で使用される場合、体温で充分柔軟となり、周囲の生体組織を損傷することがなく、好ましい。また、目的の形状にも成形しやすい。

一般にポリグリコリドとかポリラクチドの加水分解速度は分子量に大きく依存し、分子量が低いほど加水分解に要する時間が短くなる。また、同一分子量で比較した場合、ポリラクチドよりもポリグリコリドのほうが加水分解速度ははるかに早い。さらに、共重合体の場合、グリコリドの組成が大であるほど分解の要する時間は短くなる。従って、徐放性薬剤担体のような医用材料として使用する場合、速やかに分解するという意味からも分子量の不高くない共重合体が望まれる。運動性薬薬用にも同様のことが期待される。

#### 【発明の効果】

本発明により得られるグリコール酸-乳酸共重合体は、無触媒下で重合しているのので、共重合体の分子鎖末端は水酸基とカルボシル基のみである

ため、医用材料として使用する場合、全く安全であるのみでなく、グリコリド-ラクチド共重合体の製造方法に比べてきわめて、経済的である。従って、分解速度の大きい薬剤徐放性担体として十分に臨床応用が可能となる。

#### 【実施例】

冷却器、温度計、テフロン製攪拌器および窒素ガス導入キャピラリーを備えた500 mlの3つ口フラスコに市販のグリコール酸(70%水溶液)とL-乳酸(90%水溶液)を第1の表に示す割合で仕込み、窒素ガスを吹き込みながら160℃で6時間脱水縮合させた後、アスピレーターにて徐々に20 mmHgまで減圧し、さらに2時間脱水縮合を行った。その後、さらに温度を徐々に高め、かつ圧力を徐々に下げて最終的に220℃の温度、2 mmHgの圧力で12時間縮合反応を行った。結果を第1表に示す。

第 1 表

モノマー 仕込比 (モル%)	220℃、 2mmHg 下での時間 (hr)	共重合 組成比 NMR モル%	重量 平均 分子 量 GPC	ガラス 転移 点 T <sub>g</sub> (℃)	原子 吸光 率 S <sub>n</sub> の 測定
実施例 1 グリコール ／ L-乳酸 75/25	0 6 12	63/37 61/39 65/35	1700 7600 11000	23 29 35	検出 されず
実施例 2 グリコール ／ L-乳酸 50/50	0 6 12	53/47 45/55 55/45	1900 8300 19000	20 26 33	検出 されず
実施例 3 グリコール ／ L-乳酸 25/75	0 6 12	28/72 21/79 18/82	1800 8100 14500	28 36 42	検出 されず
実施例 4 グリコール ／ D,L-乳酸 50/50	0 6 12	56/44 54/46 51/49	2200 9400 17800	18 24 32	検出 されず

\* 1 : 共重合体の組成比、重量平均分子量、ガラス転移点、原子吸光率の測定は、  
\* 2 : 共重合体の組成比、重量平均分子量、ガラス転移点、原子吸光率の測定は、

## 【比較例】

グリコール酸およびL-乳酸から合成したグリコリドおよびラクチドを1:1のモル比でオクテリル酸スズとラウリルアルコール（モノマーに対して0.03wt%、0.01wt%）を用いることにより、10<sup>-4</sup> mmHgの圧力にて200℃で所定時間重合を行った。結果を第2表に示す。第2表に示すように、短時間の重合でも、収率はきわめて低い。その上分子量は2万以上であり、かつ精製後でも多量のS<sub>n</sub>が検出された。

第 2 表

比較例	反応時間 (min)	重合率 (%)	重量平均 分子 量 GPC	原子吸光 率 S <sub>n</sub> の 測定
比較例 1	5 10 30 60	11 32 79 84	23000 31000 74000 82000	75 (PPm) 90 (PPm) 89 (PPm) 93 (PPm)

\* 1 : 共重合体の組成比、重量平均分子量、ガラス転移点、原子吸光率の測定は、  
\* 2 : 共重合体の組成比、重量平均分子量、ガラス転移点、原子吸光率の測定は、  
\* 3 : 共重合体の組成比、重量平均分子量、ガラス転移点、原子吸光率の測定は、

特許出願人 株式会社 バイオマテリアル  
ユニバーサル  
代表取締役 佐 逸雄